

Contribution à la Thérapeutique de l'Hémophilie

ET DES ÉTATS HÉMORRAGIPARES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Norbert SAINT-PAUL

Né le 16 Août 1894, à Morlaàs (Basses-Pyrénées)



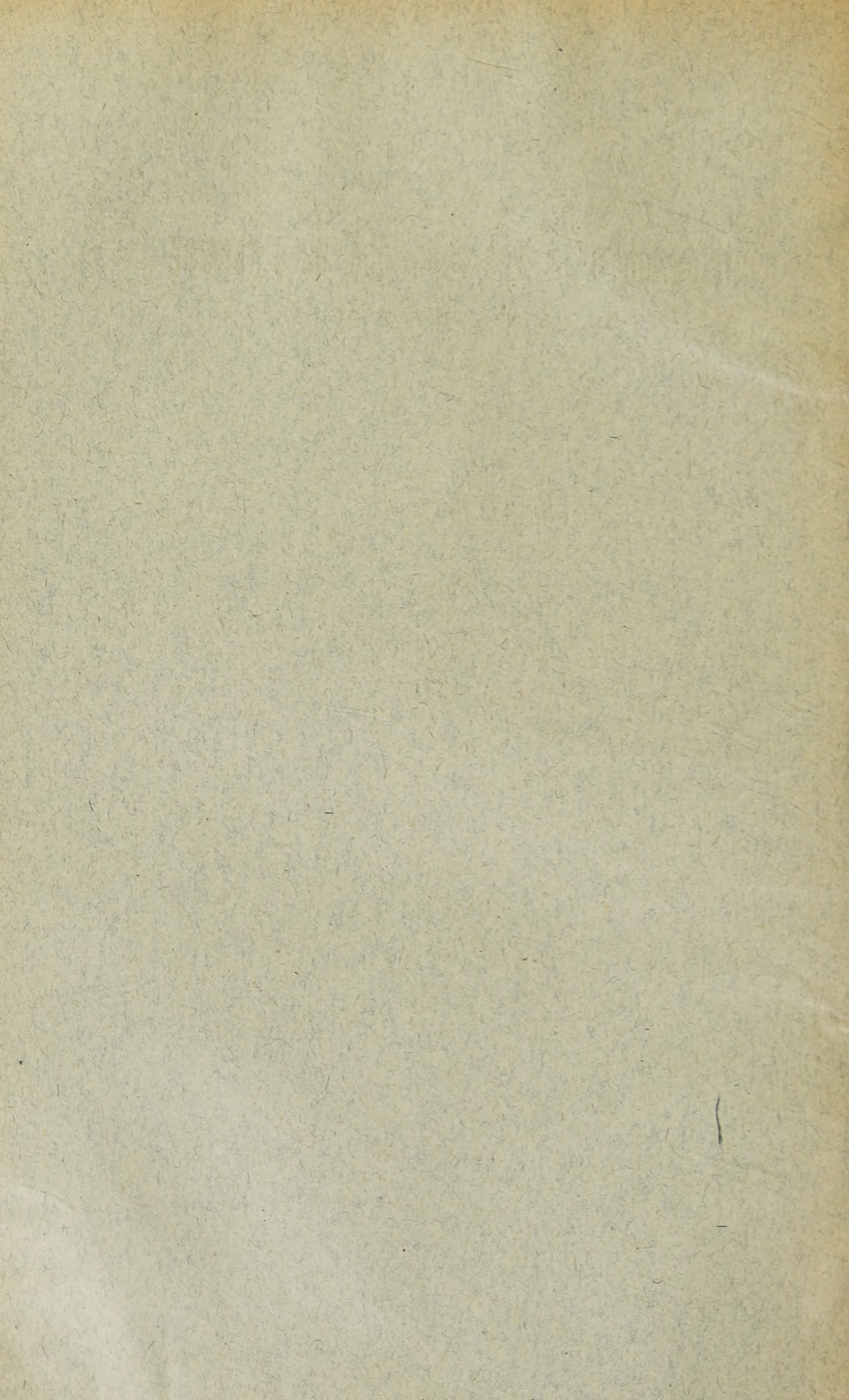
LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, Éditeur

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1920



Contribution à la Thérapeutique de l'Hémophilie

ET DES ÉTATS HÉMORRAGIPARES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Norbert SAINT-PAUL

Né le 16 Août 1894, à Morlaàs (Basses-Pyrénées)



LYON

—
Imprimerie du SUD-EST

JEAN DEPRELLE, ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ.....	DOYEN
J. LEPINE.....	ASSESEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M).

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
Cliniques chirurgicales	{ TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements.....	FABRE
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants.....	WEILL
Clinique des maladies des femmes.....	POLLOSSON (A.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des des maladies des voies urinaires.....	ROCHET
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	NOVE-JOSSERAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	CLUZET
Chimie biologique	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL
Matière médicale et Botanique.....	MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART
Anatomie	LATARGET
Anatomie générale et Histologie.....	POLICART
Physiologie	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	MOURIQUANT
Anatomie pathologique	PAVIOT
Médecine opératoire	VILLARD
Médecine expérimentale et comparée.....	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE MARTIN
Hygiène	COURMONT (P)
Thérapeutique	PIC
Pharmacologie	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Urologie	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	PROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE	GRAVIER, chargé des
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	fonctions

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. POLICARD, Président; LERICHE, CADE, SAVY, Assesseurs:

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je vous dois tout. Acceptez ce
faible témoignage de ma plus
affectueuse reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE
VICTOR SAINT-PAUL

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE MÉDECIN MAJOR DE 1^{re} CLASSE
FOURCADE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SAVY
MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MES JUGES

AVANT-PROPOS

Il nous est un devoir, au moment de terminer nos études médicales, d'adresser le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance à nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Lyon et de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

M. le Professeur Policard, professeur d'Anatomie générale et d'Histologie, nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; il nous a aidé de ses conseils et de ses encouragements : nous l'en remercions.

Nous avons pu suivre, dans son service de l'hôpital Desgenettes et dans son laboratoire, les leçons de M. le Médecin-Major de 1^{re} classe Fourcade, répétiteur à l'Ecole du Service de Santé et médecin-chef du laboratoire de bactériologie de la XIV^e Région ; il nous a été un guide sûr et bienveillant pour mener à bien ce travail qu'il nous a inspiré et ce sont les résultats de son expérience personnelle qui lui servent de base. Nous le prions de vouloir bien agréer l'hommage de notre reconnaissance.

Nous voulons aussi dire notre gratitude à M. le Professeur agrégé Savy, médecin des hôpitaux. A ses cours, à ses visites, il a le talent de nous accueillir toujours avec la même bonté et de nous retenir nombreux autour de lui ; nous avons pu ainsi écouter la bonne parole, celle d'un Maître dont le souci est de faire de ses élèves de véritables praticiens.

INTRODUCTION

Nombreuses sont les théories qui essaient d'expliquer les troubles de la coagulation dans l'hémophilie ; nombreux sont les traitements employés en se basant sur l'interprétation de ces phénomènes. Il reste sans doute beaucoup à faire pour arriver à une solution définitive.

Cependant l'application d'une thérapeutique basée sur des connaissances récentes relatives au mécanisme de la coagulation sanguine a donné des résultats intéressants : la méthode de Nolf, par les injections sous-cutanées de peptone, s'est assurée des succès tels que les praticiens ne doivent plus l'ignorer.

Nous avons pû, grâce à l'obligeance de M. le Médecin-Major Fourcade, réunir quelques observations inédites qui apportent leur tribut à l'établissement d'une thérapeutique actuellement éprouvée et dont le domaine doit être étendu aux affections hémorragiques.

A l'hôpital Desgenettes, il nous a été permis d'étudier un cas d'hémophilie qui nous paraissait justiciable de cette méthode ; son application en a été faite et l'étude du malade nous a fourni d'intéressantes données sur un nouveau côté du problème, qui a trait aussi bien à la pathogénie de l'hémophilie qu'à son traitement.

La mise au point des idées actuelles sur la coagulation sanguine est d'abord nécessaire. Ces généralités rapide-

ment exposées, il sera plus intéressant de suivre l'étude clinique de quelques malades traités par les injections de peptone et d'arriver enfin à une dernière observation où le traitement, par suite de l'allure un peu anormale de l'affection, a dû être modifié pour donner un résultat satisfaisant : il semble qu'il y ait là une nouvelle application de la Röntgenthérapie.

ERRATA

Lire :

- A la page 10, ligne 2 : thrombogène.
» 10, » 15 : thrombogène.
» 37, » 8 : Röntgenthérapie
» 39, » 17 : hématiques.
» 40, » 1 : Radiothérapie.

CHAPITRE PREMIER

BASES PHYSIOLOGIQUES DU PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE DE L'HÉMOPHILIE

Les multiples recherches entreprises pour établir la pathogénie de l'hémophilie ont été résumées par M. Labbé, dans son rapport au Congrès de médecine de Paris en 1907. Nous n'y reviendrons pas. Nous laisserons également de côté les nombreuses solutions proposées au problème de la coagulation du sang. Ces données sont maintenant classiques depuis les travaux de Denis, Schmidt, Hammarsten, A. Gauthier, Arthus, Hayem, Morawitz, Doyon, Delezenne, Bordet, etc. N'oublions pas d'ailleurs que Schmidt a pu « confesser qu'après trente années de travail ininterrompu, il se croyait plus éloigné de la formule complète et définitive qu'au début de ses recherches. ». Nous aborderons immédiatement notre sujet en rappelant quelle est la conception de Nolf sur la coagulation sanguine et sur l'hémophilie et quelles sont les données physiologiques sur lesquelles il base le traitement de cette dernière affection.

Nolf, reprenant les idées de Wooldrige, a établi que tout plasma possède en propre les éléments nécessaires à la coagulation. C'est la notion de *solution colloïdale* qui domine sa théorie : pour lui, le plasma circulant, au point de vue de la coagulation, réalise un équilibre ins-

table de quatre colloïdes, dont trois, le *fibrinogène*, le *thrombozène*, la *thrombozyme*, ont une tendance à se précipiter mutuellement, tandis que le quatrième, l'*antithrombine* s'oppose à cette insolubilisation. Dans le plasma circulant, c'est l'antithrombine qui l'emporte ; dans le sang qui se coagule, c'est la tendance opposée. Le contact avec les corps étrangers, tant inorganiques qu'organiques et notamment les lèvres de la plaie, favorise dans une très forte mesure la tendance à la coagulation par la présence de substances dites « thromboplastiques ». Pouvant s'unir en proportions variables, les trois premiers colloïdes donnent des complexes de constitution différente ; le complexe riche en fibrinogène, c'est la fibrine ; quant à la thrombine, elle est un complexe de thrombozène et de thrombozyme renfermant peu ou pas de fibrinogène ; ainsi la thrombine, au lieu de préexister à la coagulation et d'en être la cause, apparaît pendant la coagulation et en est un produit.

Cette conception éclaire d'un jour nouveau la pathogénie de l'hémophilie. Nolf l'explique de la façon suivante, ainsi que le résume Boyer :

Il y a simplement dans l'hémophilie *une rupture d'équilibre entre les quatre colloïdes du plasma* ; car, on peut préparer une infinité de mélanges qui, tous, contiennent les quatre colloïdes et qui présentent toutes les tendances possibles à la coagulation, depuis la solidification instantanée jusqu'à l'incoagulabilité absolue. Le plasma hémophilique se place en un point de cette chaîne. Or le déséquilibre ne provenant pas de l'excès du facteur anticoagulant, on peut supposer qu'il est dû au

défaut (en quantité) d'un ou plusieurs facteurs qui agissent en sens inverse.

L'antithrombine est le facteur anticoagulant. Les trois autres sont les producteurs de fibrine : deux sont d'origine hépatique (le fibrogène et le thrombogène), un (la thrombozyme) est sécrété par les leucocytes et la paroi vasculaire.

Nolf, fait remarquer que la paroi vasculaire des hémophiles ne semble pas normale, car l'hémorragie débute à propos de rien et s'arrête difficilement. Elle commence en effet à la suite du plus léger traumatisme. Chez un individu sain, il faut un traumatisme bien caractérisé pour amener une déchirure vasculaire, des tiraillements modérés déterminant simplement un allongement du vaisseau qui, grâce à son élasticité, ne se rompt pas. Chez le vieillard, où l'élasticité disparaît, les ecchymoses sont fréquentes, mais petites, à cause de la rapide coagulation du sang épanché.

Il y aurait donc, chez les hémophiles, une *friabilité des vaisseaux, une altération de la paroi vasculaire*.

L'auteur a d'ailleurs démontré par l'expérimentation sur l'animal, que les endothélia vasculaires sécrètent la thrombozyme tout comme les leucocytes.

Or les leucocytes étant des centres de formation de la fibrine qui leur constitue rapidement une atmosphère péri-leucocytaire, il est probable qu'il en est de même des cellules endothéliales. Celles-ci, dès qu'elles sont irritées par un traumatisme, déversent autour d'elles leur réserve de substance coagulante, d'où la coagulation pour ainsi dire instantanée du sang qui les baigne et l'adhérence du caillot aux parois du vaisseau. L'auteur, pour

employer une image familière, compare le caillot au bouchon cacheté sur le goulot de la bouteille et faisant corps avec elle.

Chez l'hémophile, l'hémorragie s'arrête difficilement et Nolf, rapporte à ce sujet une observation intéressante :

« Un petit garçon de 7 ans, hémophilique familial, avait une hémorragie tenace consécutive à une avulsion dentaire. Tous les hémostatiques furent essayés sans résultat.

« On amena l'enfant à Nolf, qui mit sur la plaie, un petit tampon d'ouate imbibée d'extrait de rate. L'hémorragie s'arrêta. Une demi-heure après, le tampon fut enlevé. Un caillot bien ferme s'était formé. L'hémorragie recommença après douze heures. Le même moyen fut employé à nouveau. Nouvel arrêt de 24 heures. Deuxième récidive. Troisième tamponnement et arrêt définitif.

L'auteur a pu examiner comment l'hémorragie récidivait.

Le caillot ferme restait bien en place, bien compact, bien imperméable, *mais le sang suintait entre le caillot et la muqueuse et ce fait montre la grande importance de la non adhérence du caillot aux tissus dans l'hémophilie.*

Au lieu du bouchon cacheté, dit Nolf, ce n'était guère beaucoup plus qu'un cornet de papier huilé sur une bouteille. Il recommande donc l'application d'extrait de rate fraîchement préparé sur les plaies des hémophiles et il cherche à interpréter la façon dont agissent les injections de sérums humains ou animaux.

Pour lui, le sérum n'apporte pas au sang un élément

qui lui manque et qui est indispensable à la coagulation, puisque le sérum, ne corrigeant pas in vitro le vice sanguin chez certains hémophiles familiaux, agit cependant en injections intra-veineuses. C'est que le sérum agit d'une manière indirecte.

Nolf a fait remarquer que la peptone injectée lentement les toxines, les venins, les extraits d'organes, les sérums étrangers et toutes les albumines étrangères au milieu sanguin normal activent la coagulation du sang. Le sérum de l'animal en expérience lui-même (mais non son sang complet) peut avoir cette propriété.

A la suite de l'injection de ces substances, « il y a réaction intense, parfois violente, de l'appareil qui règle la constitution des humeurs (leucocytes, paroi vasculaire, foie, c'est-à-dire précisément du côté des organes producteurs des colloïdes primordiaux de la coagulation (Nolf). C'est un coup de fouet puissant appliqué aux organes spécifiques et insuffisants.

Dans ces conditions, puisque l'on n'apporte plus de la thrombine au sang, il n'est plus nécessaire que le sérum soit frais. Le sérum vieilli agirait de même. C'est d'ailleurs ce qui se passe en pratique, le sérum antidiphthérique, que l'on emploie fréquemment, n'étant jamais nouvellement préparé.

Nolf, pense même que d'autres substances : la gélatine stérile, la peptone stérile (en injections sous-cutanées) pourraient rendre peut-être les mêmes services.

Donc, pour Nolf, l'hémophilie consiste essentiellement en une insuffisance de l'appareil producteur de thrombozyme (*Leucocytes et endothélia vasculaires*), et cette insuffisance de production d'un des facteurs de la coa-

gulation crée le déséquilibre entre les quatre colloïdes contenus dans le plasma et nécessaires à la coagulation.

La lésion, portant sur les endothélia vasculaires et sur les leucocytes, explique pourquoi l'hémorragie se fait facilement, les vaisseaux étant lésés, et pourquoi elle s'arrête si difficilement, le caillot étant long à se former et n'adhérant pas aux lèvres de la plaie.

CHAPITRE II

THERAPEUTIQUE DE L'HÉMOPHILIE PAR LES INJECTIONS DE PEPTONE. — DOCUMENTS PERSONNELS

Nous n'étudierons pas les divers moyens proposés pour le traitement de l'hémophilie : qu'il nous suffise de signaler :

L'emploi des sels de chaux, proposés par Wright, qui donne des résultats inconstants et peu nets.

Le sulfate de soude à de petites doses répétées.

L'extrait desséché de foie de porc.

L'extrait thyroïdien.

La gélatine et le sérum gélatiné.

Localement il faut abandonner le perchlorure de fer, qui, par l'escarre qu'il produit, redouble l'écoulement sanguin ; ne prêter à l'adrénaline qu'une importance secondaire et donner la préférence au sérum frais, dont les succès sont affirmés par P. E. Weil. Les extraits d'organes sont encore supérieurs et parmi eux il faut retenir surtout les organes lymphoïdes, tels que la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus. Nous avons cité plus haut le cas de ce petit garçon dont l'écoulement sanguin consécutif à une avulsion dentaire fut arrêté par trois tamponnements avec un tampon d'ouate imbibée d'extrait de rate ; c'est un véritable traitement d'urgence qui permet d'attendre s'il y a lieu les effets de l'injection peptonée.

Un auteur Américain, Fry, à la New-York Académie of Médecine, le 2 juin 1898, proposait déjà les injections de sérum. P.-E. Weil a repris la question en lui donnant son plein développement. Mais nous avons vu que le sérum n'agit que d'une manière indirecte, quoique réelle et vraiment efficace, surtout dans le cas d'hémophilie sporadique; il n'y a pas d'apport de thrombine, mais simplement modification des conditions de coagulation. D'ailleurs n'emploie-t-on pas des sérums vieillis, entre autres le sérum antidiphtérique dans lequel il est démontré que la trombine disparaît au bout de très peu de temps ? (Schmidt).

Il ya dans ce mécanisme de l'action du sérum, une application directe de la pénétration des substances albuminoïdes dans l'organisme.

L'étude en a été faite à propos de l'injection intra-veineuse de propeptone, qui produit l'incoagulabilité du sang, non par action directe, mais par production d'antithrombine hépatique. L'interprétation donnée à ces faits par Nolf et Herry est la suivante : « Mélangées au sang, propeptone et albumines étrangères agissent sur les leucocytes et leur font sécréter de la thrombozyme et des agents « thromboplastiques ». Il en résulte une augmentation de la coagulabilité du sang, que l'on constate facilement in-vitro (aux concentrations appropriées). On obtient le même résultat si l'injection de propeptone est faite à l'animal privé de foie.

Chez lui, l'action est encore plus intense, parce que l'action exercée in-vitro sur les leucocytes seuls s'étend ici aux leucocytes et aux cellules de l'enthothélium vasculaire. Chez l'animal intact, le foie est sensible à cette

augmentation de la coagulabilité du sang ; il y répond par la sécrétion de l'antithrombine. La réaction hépatique est donc le contre-coup de la réaction leucocytaire dont elle tend à annihiler les effets. Mais la riposte peut-être plus ou moins bien proportionnée à l'attaque. Quand celle-ci est brusque (injection intra-veineuse rapide) la riposte est exagérée, la réaction hépatique dépasse la réaction leucocytaire qu'elle masque complètement, au lieu d'être augmentée la coagulabilité du sang est diminuée ou momentanément supprimée.

Quand au contraire l'attaque est peu accusée (injection intra-veineuse lente), la riposte est plus faible et dans ce cas, ce sont les effets de la réaction leucocytaire qui prévalent, la coagulabilité de sang est augmentée.

On peut démontrer par des expériences sur l'animal que l'injection de propeptone dans les cavités séreuses ou sous la peau produit les mêmes effets que l'injection intra-veineuse lente. Nous attribuons donc l'heureux effet thérapeutique de ces injections à la réaction leucocytaire et endothéliale qu'elles provoquent. L'explication que proposent Nolf et Herry, est d'ailleurs en accord complet, non seulement avec l'expérience sur l'animal, mais avec les résultats même de l'analyse du plasma de l'hémophile. Cette analyse ne révèle-t-elle pas une insuffisance de la thrombozyme, conséquence de l'insuffisance fonctionnelle et anatomique de l'appareil producteur de cette substance : l'endothélium vasculaire et les leucocytes ?

Très nombreuses sont les substances qui jouissent de la même propriété. Mais, parmi elles, la propeptone

semble la plus active. Il est raisonnable de lui donner la préférence puisque :

1° Son action est *plus énergique* ;

2° Elle est *facile à obtenir* ; on utilise une concentration de peptone de Witte, à 5 o/o dans une solution à 0,05 o/o de chlorure sodique ;

3° Elle se *stérilise facilement* par un chauffage d'un quart d'heure à 120° sans modification de ses propriétés ;

4° Elle est *très bien supportée* ; à peine se produit-il un léger endolorissement local ; des doses de 10 à 20 c/m cubes sont parfaitement tolérées ;

5° Elle ne provoque *pas d'accident anaphylactique* et son administration peut ainsi être répétée plusieurs fois sans inconvénients, à intervalles de temps quelconques.

Il est intéressant de rapporter les observations de Nolf et Herry, qui consacrent le succès de cette thérapeutique.

Premier Cas. — J. J..., 40 ans. Un frère a souffert de purpura hémorragique.

Antécédents personnels : alcoolisme modéré. En décembre 1906, pétéchie à la poitrine et aux jambes. A la même époque hématurie qui dure douze jours.

Examiné en août 1907, le patient souffre d'hémorragies labiales et buccales (lèvres, langue, gencives). Tache purpurique à la face et aux mains, ecchymoses en différents endroits du corps. Amélioré par le sérum frais.

Revu en septembre 1908. Dans l'intervalle il a continué à souffrir des mêmes accidents. Saigne toujours par le nez et les gencives. A constaté différentes fois du méloëna. Perd actuellement beaucoup de sang par les urines.

Une injection de peptone, faite à 9 heures du soir, a très rapidement arrêté l'hématurie. A deux heures de relevée, les

urines sont parfaitement claires. Le malade quitte l'hôpital et meurt d'hématénèse en avril 1909.

Deuxième Cas. — Femme de 40 ans. Présente depuis plusieurs années des règles profuses. A été opérée il y a quelques mois d'un carcinome du sein. L'opération a donné lieu à des hémorragies considérables qui ont mis les jours de la malade en danger.

En avril 1909, récidive dans la cicatrice, le chirurgien ne consent à l'opérer qu'après un traitement préalable à la propeptone. La malade reçoit deux injections de 10 cent. cubes de solution à 5 % de peptone de Witte, la première dix jours la seconde deux jours avant l'opération. Pendant celle-ci, on ne constate plus la moindre tendance à l'hémorragie. La patiente déclare que ses règles sont moins profuses depuis l'administration de la propeptone.

Troisième Cas. — D. Fr..., 20 ans. Mère morte de tuberculose. Un frère et une sœur anémiques. Un autre frère saigne facilement du nez. A 8 ans, il saigne abondamment après une ablation de polypes nasaux.

Ultérieurement hémorragies durant plusieurs jours après deux avulsions dentaires, les moindres blessures sont l'occasion d'abondantes pertes de sang.

Le 20 mai 1909, une avulsion dentaire est l'occasion d'une nouvelle hémorragie rebelle aux tamponnements et cautérisations.

Injecté le 23 de 10 cent. cubes de peptone à 5 %, il ne présente plus le 24 qu'un léger suintement, malgré la suppression du tamponnement. Une nouvelle injection faite le 25 a pour effet d'arrêter définitivement tout écoulement sanguin.

Quatrième Cas. — P..., 8 ans. (Sœur du précédent), saigne du nez presque tous les jours. Le 3 juin 1909, injection de 10 cent. cubes de la solution à 5 %.

Revue le 12, la petite malade déclare n'avoir plus présenté qu'une épistaxis légère depuis le jour de l'injection.

Cinquième Cas. — D..., 41 ans. Avulsion dentaire le 12 juillet 1909. Hémorragie pendant toute la journée et toute la

nuît suivante. Le lendemain, un tamponnement reste sans effet. Il en est de même d'un nouveau tamponnement fait le 13 à 5 heures du soir; il lui est injecté 10 cent. cubes de solution à 5 % de peptone de Witté. Arrêt complet et définitif de l'hémorragie à minuit.

Sixième Cas. — Kl. Fred..., 49 ans. Pnéumonie en 1883. Quand il se présente à l'hôpital, le 15 juillet, il déclare avoir observé il y a un mois l'apparition de taches purpuriques, suivies de la formation d'une large suffusion sanguine à la jambe et au pied gauche.

Le 15 Juillet, nouvelle ecchymose au coude droit, le 16 et 17, deux injections de 10 cent. cubes de peptone de Witte, à 5 %. Le 21, on peut lui arracher sans hémorragies plusieurs chicots dentaires qui avaient produit une ulcération de la langue.

Le 30 juillet, il n'est plus produit de nouvelles ecchymoses et les traces des anciennes sont presque complètement effacées.

Septième Cas. — H. D., 67 ans.

En Juin 1909, il a présenté des suffusions sanguines spontanées très étendues à la jambe gauche; au poignet droit et à la face sous l'œil gauche. En même temps se sont produites des hémorragies gingivales profuses. Les gencives sont douloureuses et ramollies.

Injection de 10 cent. cubes de peptone à 5 % le 16 juillet. Dès le 18, forte diminution des hémorragies gingivales, qui s'arrêtent complètement les jours suivants. Le 27 juillet, nouvelle injection de 10 cent. cubes. Le 1^{er} août, l'état est complètement satisfaisant, gencives raffermies. Plus d'hémorragies, plus d'ecchymoses.

Huitième Cas. — D... Henriette, 9 ans. (Observations des Docteurs Bruiers et Lamalle).

Quelques pétéchies au cou et à la nuque, sur le tronc, aux bras, et aux jambes plusieurs ecchymoses assez larges, dont une à l'avant-bras droit (face postérieure) présente une excoriation par laquelle le sang suinte de façon continue, gencives tuméfiées et saignantes.

Température légèrement fébrile.

Une potion de chlorure de calcium et des soins d'antisepsie locale n'ont amené aucun changement après trois jours.

Le quatrième, ont fait le matin, une injection de 10 cent. cubes d'une solution à 5 % de peptone. Dans l'après-midi, le saignement par les gencives diminue et s'arrête dans la nuit. Il en est de même de la plaie du bras.

Cette amélioration s'est maintenue. La guérison complète a été obtenue sans nouveaux accidents, sauf une épistaxis survenue sept jours après l'injection, épistaxis sans importance et qui ne nécessita pas de soins spéciaux.

Neuvième Cas. — B... Malthilde, 6 ans.

Quand elle se présente pour la première fois à la consultation, elle souffre depuis six mois de poussées successives d'éléments purpuriques.

Il y a un mois, une épistaxis provoquée par une chute, a duré trois jours et a nécessité un tamponnement à la même époque, ecchymoses larges et méloena. Potion de chlorure de calcique. Fer.

Elle revient à la consultation six mois après, la figure couverte d'un piqueté hémorragique.

Pétéchies un peu plus large au tronc et aux membres, quelques ecchymoses aux membres.

Bien qu'il n'y est pas en ce moment d'accidents hémorragiques, on fait une injection de peptone de Witte à 5 %, dans l'espoir d'influencer l'élément purpurique (altération vasculaire).

Revue après 8 jours, elle n'a plus présenté de nouveaux éléments et ne revient pas à la consultation, malgré notre demande.

Ces quelques observations établissent l'efficacité de l'injection sous-cutanée de peptone. De façon indéniable elle est supérieure au sérum. On ne doit plus négliger son emploi quand on est en présence d'un hémophile et nous sommes heureux d'apporter un élément nouveau à l'indication formelle de l'injection peptonée, dans l'observa-

tion suivante inédite, que nous devons à l'obligeance de M. le Médecin-Major Fourcade :

OBSERVATION I (inédite). — Gaston T., 6 ans. Appartient à une famille d'hémophiles. Le père dans son enfance saignait facilement, cette tendance aux hémorragies cessa vers 15 ans. La mère a eu des métrorragies pendant 4 ans. La tante, sœur du père, est également hémophile ; mais depuis l'âge de 25 ans, elle semble guérie.

Gaston T., à un an fit une chute, qui occasionna une blessure de la lèvre supérieure ; celle-ci saigna pendant trois semaines, l'arrêt de l'écoulement sanguin se produisit enfin après une cautérisation au nitrate d'argent.

Vers l'âge de 3 ans, une nouvelle blessure légère, saigna dix à douze jours, malgré des applications à l'eau oxygénée.

En 1910, épistaxis très abondante qui dure trois semaines et qui fut traitée par le perchlorure de fer. Au moindre choc, il se forme des hématomes sous-cutanés.

M. le Médecin-Major Fourcade, voit l'enfant le 17 août 1911 ; à cette date, le petit malade saigne du doigt, à la suite d'une coupure, depuis cinq semaines, et du nez depuis quinze jours. Il a déjà reçu une injection de 20 cent. cubes de sérum antidiphthérique.

A ce moment, M. Fourcade, pratique une injection sous-cutanée de peptone, préparée suivant la formule :

Peptone.	0.50 centigrammes.
Chlorure de sodium . .	0.05 »
Eau	10 grammes.

Une amélioration immédiate se produit. Le 19, une nouvelle injection est faite, suivie de la guérison qu'une lettre des parents, quelques jours plus tard, confirmait en tous points.

Nous ne voulons pas manquer de signaler une thérapeutique récente de l'hémophilie due à Chalié. Se basant sur ce fait que l'hémophilie est une maladie fami-

liale qui se transmet par les femmes, qui ne sont pas hémophiles, aux garçons qui le sont. Chaliér, admet que tout se passe comme si l'organisme maternel était immunisé contre l'affection ; de là l'idée de transmettre l'immunité par la sérothérapie dans un organisme récepteur.

L'autosérothérapie reste inefficace, comme l'auteur a pu s'en rendre compte dans une première tentative en 1912. Mais il reste acquis que les travaux de Chaliér, fournissent un nouvel appoint à la thérapeutique de l'hémophilie, ainsi que le démontre les observations d'un de ses malades en 1918, auquel il fit, en 8 mois, 11 injections intraveineuses de 25 à 40 cent. cubes de sérum maternel. Mais si Chaliér, a pu écrire à juste titre : « Voilà un fait brutal : une hémophilie sévère, en voie d'aggravation progressive, améliorée notablement sous l'influence d'injections intra-veineuses de sérum de la mère du malade », il ne pas oublier que la méthode de Nolf, a ses succès, elle aussi, et qu'elle semble plus facile à réaliser. Il faut l'essayer au préalable ; c'est d'ailleurs ce qu'a fait Roubier, dans un cas de purpura chronique hémorragique :

Une femme de 20 ans, présente des épistaxis à répétition, des métrorragies, des ecchymoses aux membres, des hémorragies sous-muqueuses, son sang se coagule dans les délais normaux, mais la rétraction du caillot en 24 heures est incomplète. Malgré le chlorure de calcium, le sérum de cheval (80 cent. cubes en 5 injections), puis 8 injections sous-cutanées de 10 cent. cubes chacune de solution de peptone stérilisée à 5 %, au bout d'un mois l'état est des plus précaires, et un syndrome d'anémie grave est réalisé, avec un abaissement du taux des globules rouges à 1.200.000 par mm. cube.

On fait alors deux injections de 10 cent. cubes d'hémostyl, puis neuf injections de 10 cent. cubes de solution à 5 % de propeptone de Witte. Vingt jours se sont passés depuis la première numération et le taux des globules est encore tombé à 800.000; c'est alors que la sérothérapie familiale est tentée; ici c'est la sœur de la malade qui fournit le sérum, en six fois, pendant vingt jours, soit 77 cent. cubes. L'amélioration se manifeste dès la troisième injection et se continue progressivement.

Voilà donc deux cas où les injections de peptone de Witte furent inefficaces; de là à leur nier toute valeur il y a loin et nos observations portent leur contribution à l'établissement de cette méthode.

Nous en tiendrons-nous aveuglément et uniquement à cette pratique thérapeutique ?

Certes, nous l'appliquerons toujours, quitte à l'abandonner si elle ne réalise pas toutes nos espérances. C'est d'ailleurs ce que nous avons pu observer à l'hôpital Desgenettes, dans le service de M. Fourcade, où à notre malade, d'abord traité ainsi, mais sans amélioration notable, fut appliqué un nouveau traitement; c'est le sujet du Chapitre IV. Mais au préalable il est important de signaler une nouvelle application de la méthode de Nolf : le traitement des hémorragies en général par l'injection sous-cutanée de peptone.

CHAPITRE III

TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES EN GÉNÉRAL PAR LES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE PEPTONE

Puisque l'injection sous-cutanée de peptone a comme résultat la surproduction dans l'organisme de substances thromboplastiques, ne peut-on pas l'utiliser pour arrêter une hémorragie, surtout une de celles qui échappent à l'application directe d'agents hémostatiques, en faisant appel à une exaltation favorable des facteurs de la coagulation. On emploie déjà avec des succès divers, le sérum frais, la gélatine, le sérum gélatiné, le chlorure de calcium, l'ergotine, le chlorhydrate d'émétine, l'adrénaline, etc..., mais l'arsenal thérapeutique ne saurait être trop riche, (si tant est que cette richesse ne cache pas notre impuissance), quand il s'agit d'arrêter des hémorragies médicales souvent dangereuses, telles que : hématomés, hémorragies intestinales, métrorragies, etc.; là il y a deux indications à remplir : une indication d'urgence, et une indication à plus longue échéance qui est de prévenir la reproduction de l'hémorragie.

M. Fourcade a pensé que l'action favorable des injections sous-cutanées de peptone, si remarquable dans l'hémophilie, pouvait s'étendre à tous les états hémorragiques et que le mécanisme à invoquer alors était encore le même : une surproduction de produits thromboplasti-

ques. Après une expérience concluante, il n'hésite plus à appliquer ce traitement aux hémorragies médicales, et il a toujours dans son armoire une solution stérilisée de peptone pour les cas d'urgence. Nous donnons ici le résumé de trois observations qui démontrent amplement la valeur de la méthode.

OBSERVATION II (inédite). — Ulcère du duodenum, hémorragies abondantes et répétées. Heureuse influence du sérum peptoné.

Ch..., 40 ans, déjà traité par M. Bouveret pour ulcère de l'estomac, le malade ne présentait plus depuis plusieurs années que de petits signes (légère pesanteur d'estomac après l'ingestion d'aliments).

Le 1^{er} octobre 1911, au soir, dans un restaurant, il est pris d'une hémorragie intestinale qui se renouvelle vers 11 heures et s'accompagne de nausées et de vertige. Une hématurie se serait également produite. Le 2 octobre, le malade entre à l'hôpital; il ne paraît plus saigner, mais son teint est d'un blanc mat.

Le pouls est à 92, la température à 36°4. Dans l'après-midi, selle diarrhéique et le soir vers 6 heures, se déclare une nouvelle hémorragie intestinale que l'on traite par l'adrénaline, l'ergotine en injection sous-cutanée, le sérum peptoné et gélatiné.

Le 3 octobre. — Moelena abondant, trois selles spontanées ou après lavement chaud à 48°, pouls 120. Le malade reçoit une injection de sérum peptoné.

Le 4. — Plus de sang depuis 24 heures. Pouls à 120. Pas de selles.

Le 6. — L'amélioration se continue.

Le 7. — Lavage d'intestin qui donne une selle couleur de suie.

Le 18. — On recommence l'alimentation.

Le malade sort complètement guéri et les hémorragies n'ont pas reparu dans la suite.

OBSERVATION III (inédite). — Forte épistaxis arrêtée par l'injection de peptone.

En Juillet 1911, un fantassin reçoit en jouant un quignon de pain sur le nez ; une épistaxis, peu abondante d'abord, se déclare immédiatement ; se continue le lendemain, puis augmente d'intensité dans le courant de la semaine sans pouvoir être arrêtée ; intéresse surtout la narine gauche. A l'hôpital, un tamponnement complet des fosses nasales à l'eau oxygénée est appliqué ; on fait également une injection de sérum gélatiné. Le blessé continue à perdre beaucoup de sang.

Très anémié et très affaibli, il est confié au Médecin-Major Fourcade. Le Médecin principal Février, médecin traitant devant s'absenter, et s'attendant à une issue fatale prochaine, presque inéluctable, conseille une consultation de confrères spécialistes oto-rhino-laryngologistes.

M. Fourcade pratique immédiatement une injection de peptone. L'amélioration se manifeste aussitôt ; on peut enlever le tampon nasal postérieur. 48 heures après, devant un retour offensif de l'épistaxis, une nouvelle injection est faite. Trois jours plus tard, une légère reprise de l'hémorragie cède à une injection qui est suivie de la guérison complète, au point qu'à son retour le Médecin principal Février est tout étonné du résultat obtenu, et heureux de retrouver son malade en vie, sans aucun tamponnement, et en pleine convalescence.

OBSERVATION IV (inédite). — Disparition des hémorragies intestinales dans un cas de fièvre typhoïde, par le sérum peptoné.

Lieut. de F..., 29 ans, 30^e Dragons.

Ce malade qui vient d'avoir une dysenterie au camp de la Valbonne est évacué du camp de la Courtine, le 6 septembre 1913, pour embarras gastrique fébrile et entre à l'hôpital de Clermont.

Examen à l'entrée résumé : Signes d'embarras gastrique

fébrile, épistaxis, langue saburrale, rate perceptible, taches rosées.

Le diagnostic de fièvre typhoïde se confirme par l'évolution des symptômes et par un séro-diagnostic positif.

Le 14 septembre, on constate une légère hémorragie intestinale ; le 19, une nouvelle hémorragie se produit, se répète dans la matinée du 22 (environ un verre de sang pur) ; puis dans l'après-midi, peu abondante.

Un traitement au chlorure de calcium en injection accompagné de lavement est institué. On y ajoute une injection de sérum peptoné.

Le 23 septembre, 3 selles dans la nuit, dont une contient un peu de sang.

Le 24, *toute trace de sang a disparu.*

Le malade décède quelques jours plus tard, par suite de complications diverses (pleurésie, congestion du sommet gauche, hyperthermie), sans avoir présenté de nouvelles hémorragies intestinales.

Voici donc un nouveau point acquis avec la sanction de l'expérience : la méthode de Nolf, ne doit plus se cantonner au traitement de l'hémophilie ; elle mérite une *plus large utilisation, qui la fait entrer définitivement dans un domaine essentiellement pratique : celui de la médication hémostatique.*

CHAPITRE IV

UN CAS DE PURPURA CHRONIQUE AVEC SYNDROME HÉMATIQUE, TRAITÉ PAR LA MÉTHODE DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE PEPTONE, PUIS PAR LA ROENTGENTHÉRAPIE

L'observations suivante, prise à l'hôpital Desgenettes, oriente la thérapeutique des affections hémorragipares dans un sens nouveau.

Il s'agit d'un cas de purpura chronique avec syndrome hématique, pour lequel le traitement par la méthode de Nolf fut institué. Une tentative de thérapeutique nouvelle fut faite, pour compléter celle mise tout d'abord en œuvre : M. le Médecin-Major Fourcade eut recours à l'application de Rayons X. Il nous a été donné à cette occasion de constater des faits nouveaux particulièrement intéressants. Leur interprétation laisse le champ libre à des recherches que nous n'avons pu encore terminer, mais que nous nous proposons de continuer, sous la direction de M. Fourcade, en collaboration avec notre camarade M. Manoussakis, élève à l'Ecole du Service de Santé militaire. Mais les résultats déjà acquis nous autorisent à les signaler dès maintenant.

Le malade observé est un jeune homme de 21 ans, S... Victor, né à Oyonnax (Ain), le 8 mai 1899, soldat au 84^e régiment d'artillerie à Lyon.

Ses antécédents héréditaires et collatéraux ne signalent rien ; le père et la mère sont en bonne santé ; ainsi que deux frères et deux sœurs ; aucune diathèse hémophilique n'existe dans la famille.

Enfant il n'a eu aucune maladie, dit-il ; à 5 ou 6 ans cependant, une poussée d'urticaire attire l'attention de ses parents, qui ne savent d'ailleurs à quelle cause la rapporter. Depuis cette époque, ces poussées se reproduisent à peu près chaque mois, jusqu'à l'âge de 17 ans. Le malade se rappelle avoir souffert de douleurs aux épaules et aux genoux, vers l'âge de 12 ans. Actuellement, il ne ressent plus aucun malaise de ce genre.

Il raconte que chaque blessure qu'il se faisait dans son enfance était suivie d'un saignement abondant ; à l'âge de 11 ans, la morsure d'un chien à la cuisse droite amène la production d'une large ecchymose qui mit très longtemps à se résorber.

En 1915, à la suite d'une avulsion dentaire, se produit une hémorragie grave qui nécessite l'intervention d'un médecin.

En juillet 1916, une hémorragie très grave est provoquée par un accident qui amène l'arrachement des dernières phalanges du petit doigt et de l'annulaire de la main droite. Un traitement est appliqué à l'hôpital de Bourg (Hémostyl en application locale et en lavement ; chlorure de calcium).

En 1917, le malade a fait une chute au foot-ball qui produit au genou droit un épanchement volumineux, avec larges ecchymoses.

Le 15 janvier 1918, le jeune homme, qui semble en parfait état de santé, s'engage au 84^e régiment d'artillerie. Le mois suivant, il reçoit à la jambe droite un coup de pied de cheval qui amène le retour d'accidents analogues aux précédents, se caractérisant surtout par la formation d'une poche sanguine assez volumineuse. En mars 1918, il est réformé n° 2 et est maintenu dans cette situation par des commissions de réformes successives.

En janvier 1920, il est repris pour le service armé ; mais

le 19 mai, de la même année, il est envoyé à l'hôpital Desgenettes pour « Accidents hémophiliques », et est hospitalisé dans le service de M. le Médecin-Major Fontanel (Salle 12).

Le 14 juin 1920. — Prise de sang veineux. Le temps de coagulation est normal ; aucune rétraction du caillot au bout de 24 heures. Une injection sous-cutanée de sérum de cheval (antidiphtérique) est pratiquée.

Le 17 juin 1920. Le malade n'accuse plus de saignements des gencives dont il se plaignait au début au moindre contact de la brosse à dents.

Le 22 juin 1920. — Eruption purpurique abondante sur les membres inférieurs.

Le 25 juin 1920. — Eruption d'urticaire très purigineuse (probablement d'origine sérique).

Le malade quitte l'hôpital le 16 juillet 1920 et part en convalescence.

Le 4 septembre il entre de nouveau à Desgenettes, il est hospitalisé dans le service de M. Fourcade, où nous prenons l'observation suivante :

Il s'agit d'un malade dont l'état général est bien conservé. Il se plaint toujours d'hémorragie persistante à la moindre blessure, les dents saignent facilement et abondamment, les gencives sont boursoufflées, livides ; de légers chocs amènent la formation de larges ecchymoses longues à se résorber. Aux membres inférieurs un piqueté hémorragique est très net, des pétéchies se produisent par poussées successives souvent en moins de quelques jours d'intervalle, de telle sorte que des éléments en voie d'effacement avoisinent des taches de nouvelle venue.

Le creux poplité droit porte la trace d'une vaste ecchymose qui semble d'origine spontanée. Le malade ne peut en rapporter la cause à un traumatisme.

L'examen somatique ne révèle aucune autre lésion et les systèmes respiratoire, circulatoire, nerveux, etc., sont normaux. Cependant à signaler quelques troubles gastriques se traduisant par des maux d'estomac, surtout la nuit, et quelquefois de la diarrhée, mais sans grande importance. La rate n'est pas perceptible. Les urines sont normales. Pas de syndrome de troubles endocriniens.

Le 10 septembre, une injection sous-cutanée de peptone, à la dose de 5 cm. cubes, est pratiquée dans la région du flanc droit; elle est suivie de l'apparition d'une large ecchymose au lieu d'injection.

Le 14 septembre, une prise de sang est faite à la veine (pli du coude), coagulation après 4 minutes 30 secondes. La rétraction du caillot, au bout de 24 heures n'est pas encore produite. Globules rouges normaux. On ne trouve pas de plaquettes.

Le 22 septembre, une nouvelle injection de peptone. Le 25, en se réveillant, le malade tire de sa bouche un caillot de sang consécutif à une gingivorragie nocturne. Il en résulte une hémorragie qui s'arrête difficilement. A l'endroit de l'injection s'est formée une nouvelle ecchymose; une poussée d'éléments purpuriques au niveau des membres inférieurs se produit. Le malade accuse de légères douleurs articulaires dans l'épaule droite.

Le 29 nouvelle injection de peptone qui ne donne encore aucun résultat dans le sens de l'amélioration.

Il s'agit bien d'une affection hémorragipare et plus exactement d'un « purpura chronique avec syndrome hématique ». C'est ce syndrome hématique qui a motivé le traitement par la peptone.

Devant l'échec de cette thérapeutique et voulant appliquer une méthode récemment utilisée en Allemagne pour le traitement des maladies hémorragipares. M. Fourcade fait faire des *irradiations X*, sur la région de la rate du malade. Le but était d'obtenir un hyperfonctionnement de cet organe et l'exaltation de sa fonction hématopoïétique. Les résultats ne sont pas en faveur de la théorie allemande; en effet, la coagulation du sang pris à la veine basilique, 7 heures après l'irradiation, se produit deux minutes plus tard qu'avant le traitement, les gingivorragies persistent plus longtemps au dire du malade.

Sept jours après, Manoussakis est frappé de constater l'absence de *pétéchies* au niveau de la région irradiée; alors que tout autour elles se sont formées comme d'habitude.

Il pense alors qu'il s'agit d'une lésion d'ordre plutôt vas-

culaire qu'hématique sur laquelle l'irradiation a une influence favorable.

Pour compléter cette constatation et confirmer cette hypothèse il produit, sur la région splénique, dont l'amélioration paraît manifeste, un pincement dans le but de provoquer une ecchymose ; comme terme de comparaison le même petit traumatisme est fait dans une région non irradiée. Le résultat est frappant : tandis que, *sur la partie soumise à l'action des rayons, ne se produit qu'une ecchymose insignifiante*, sur l'autre point, non traité immédiatement apparaît une large ecchymose, avec œdème, douleur vive et induration, augmentant progressivement pour aboutir à la formation d'un hématome sous-cutané. M. Fourcade confirme ce résultat : Le malade est soumis à une nouvelle application de rayons X. dans une autre région (région mammaire) et le même procédé du traumatisme en deux parties différentes du corps aboutit à la même conclusion.

C'est tout le problème de la pathogénie des affections hémorragipares qui se pose à l'esprit. La théorie classique cherche l'origine de l'affection dans la formation d'une toxinhémie qui amène « la précipitation grumeleuse » des hématoblastes (Hayem), d'où difficulté de l'hémostase par diminution du nombre des hématoblastes. Le Sourd et Pagniez ont affirmé cette conception ; Lenoble y voit aussi, non seulement une diminution du nombre des hématoblastes, mais encore une altération profonde de ceux qui persistent dans la circulation ; ils s'y ajoute pour lui, une viciation du milieu sanguin occasionnée par une réaction myéloïde des organes hématopoïétiques, qui, sollicités d'une part par la destruction anormale des éléments du sang et d'autre part influencés directement par la toxinhémie verse dans la circulation des éléments anormaux et prématurés qui ne devaient

s'échapper des mailles de la moëlle osseuse qu'après un parfait développement ; ainsi s'achève l'adulération sanguine déjà commencée par la toxinhémie.

En somme tous ces auteurs attribuent les manifestations hémorragiques observées au cours de cette maladie à un vice du milieu sanguin concernant surtout les éléments qui contribuent à l'hémostase.

Déjà Grenet réclame la collaboration de trois facteurs pour provoquer le purpura : une lésion hépatique, une lésion nerveuse, une intoxication agissant localement sur le système nerveux. Nous insistons particulièrement sur ce dernier point : la lésion locale, alors que la théorie classique envisage surtout le facteur hémotopoïétique.

La suite de notre observation nous confirme dans cette manière de voir : les heureux résultats acquis chez notre malade amènent à continuer les applications de rayons X ; le traitement indiqué par M. Fourcade est conduit par M. Arcelin ; la peau est divisée en secteurs sur lesquels, en séances successives, sont faites des projections de rayons cathodiques filtrés par $\frac{1}{4}$ m/m d'aluminium, à une intensité de 1 milliampère, pendant 30 minutes, ce qui équivaut, pour la distance choisie, à 5 H environ. Successivement la région mammaire droite, thoracique gauche, le dos et la cuisse droite sont irradiés.

Le succès s'affirme : *les éléments purpuriques ne se reproduisent plus. L'influence locale du traitement est indéniable* : il semble donc, d'après cette conclusion, que l'affection purpurique soit conditionnée avant tout par un facteur local : c'est une altération vasculaire, une fragilité excessive des capillaires. La lésion des vaisseaux

est l'élément fondamental, l'altération du milieu sanguin n'est que secondaire.

Nolf, avait déjà fait cette hypothèse pour expliquer la pathogénie des purpuras infectieux. Il est certain que les hémorragies capillaires qui se produisent dans les purpuras infectieux ne peuvent être dues qu'à des altérations anatomiques ou à des troubles fonctionnels de la paroi endothéliale, causés directement ou indirectement par les microbes, leurs toxines ou des poisons non microbiens. Si les lésions endothéliales sont vraiment existantes, il est possible qu'elles aient une action directe sur la composition du sang, à la condition d'être étendues à une grande partie de l'appareil vasculaire. A priori on peut concevoir qu'elles agissent au moins de trois façons : 1° en retenant à leur contact les plaquettes du sang, qui ont grande tendance, comme on le sait à adhérer à l'endothélium lésé ; 2° en provoquant la diminution ou l'altération de la thrombozyme ; 3° en provoquant par réaction des troubles plus ou moins profonds de l'activité hépatique.

Notre cas de purpura chronique apporte sa contribution à la vérification de cette théorie ; la seule différence c'est que la lésion vasculaire peut être rapportée non à l'action directe d'un microbe ou de sa toxine, mais peut-être à une altération congénitale

Ne s'agit-il pas d'un défaut de développement de la partie des canaux vasculaires de l'embryon qui donne naissance aux cellules blanches du sang et de l'endothélium ? Le rapprochement s'impose avec les angiomes d'origine congénitale indiscutable, qui, chez l'enfant, cèdent si rapidement à la Roentgenthérapie.

Le cas de notre malade semble le prouver. Ne peut-on pas répéter la formule que le traitement d'essai a remise en honneur : « *Naturam morborum curationes ostendunt ?* »

L'analyse de cette observation a eu donc un double avantage : 1° de nous fournir des moyens nouveaux et efficaces pour le traitement du purpura chronique ; 2° d'orienter la pathogénie du purpura vers la prépondérance de la lésion vasculaire.

Le malade vient de quitter l'hôpital. Il peut se livrer à des travaux que l'apparition des hématomes cutanés au moindre choc rendait autrefois très difficiles. Sur toutes les régions irradiées, les ecchymoses, que le simple contact suffisait autrefois à provoquer, ne se produisent plus. L'examen du sang indique une formule sensiblement normale. L'état général lui-même est amélioré ; les gingivorragies ont disparu, ce qui peut s'interpréter par la guérison de la lésion locale ; les endothélia vasculaires ont leur rôle dans la physiologie de la coagulation et de l'hémostase, et la Roentgenthérapie, en modifiant la lésion de la paroi vasculaire, en modifie aussi les produits de sécrétion ; l'heureuse influence exercée donc localement par les rayons X doit se manifester dans tout l'organisme.

Nous nous proposons d'ailleurs de poursuivre l'observation de ces résultats et leur interprétation. Il semble bien qu'il y ait là des faits nouveaux, méritant de retenir l'attention, tant comme étude thérapeutique que comme recherche pathogénique.

CONCLUSIONS

1° La méthode de Nolf (injections sous-cutanées de peptone) doit faire partie définitivement de la thérapeutique de l'hémophilie.

2° On doit l'étendre aux états hémorragiques puisqu'elle s'adresse aux éléments thromboplastiques de l'organisme en augmentant leur production : ainsi elle appartient désormais à la médication hémostatique.

3° La Rcengenthérapie trouve une application nouvelle dans le traitement du purpura chronique et des affections hémorragipares. On peut l'expliquer par l'action directe des rayons X sur l'endothélium des vaisseaux, ce qui semble faire de la lésion vasculaire un facteur primordial dans la pathogénie de ces affections.

VU :

Le Président de la thèse,
POLICARD.

VU :

Le Doyen,
L'Ascesseur : J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 30 Novembre 1920.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

APERT. — *Le purpura*. (Thèse de Paris, 1897).

AYNAUD. — Les Globulins. (*Traité du Sang*. Gilbert et Weinberg, 1913).

BORDET. — Considérations sur les théories de la coagulation du sang. (*Annales de l'Institut Pasteur*, Sept. 1920, n° 9).

BORDET et DELANGE. — Analyse et synthèse du processus de la coagulation. (*Bull. de la Soc. Royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1914).

BORDET et DELANGE. — Mode d'union du sérozyme et du cytozyme. (*C. R. de la Soc. de Biologie*, mai 1919, page 921).

BOYÉ. — *Contribution à l'étude de la pathogénie de l'hémophilie*. (Th., Paris, 1909.)

BREYSSE. — *Purpura hémorragique chronique*. (Th. de Lyon). 1920).

CARNOT (Paul). — *Les médications hépatiques*. (1913).

CHAUFFARD. — Hémophilie avec stigmates télangiectasiques. (*Bulletin et mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*. Séance du 10 avril 1896 et *Semaine Médicale*, 1908, n° 1).

CHALLIER (J.) — Traitement de l'hémophilie par la sérothérapie maternelle. (*Revue de Méd.*, 1919, n° 5).

CHALLIER (J.) — Une orientation nouvelle de la sérothérapie, sérothérapie humaine et sérothérapie familiale. (*Presse Médicale*, 30 octobre 1920).

- CRÉMIEUX. — *La radiographie et les maladies du sang.* (1913).
- DOYON et GAUTHIER. — Effets des injections successives de peptone et de bile sur la coagulabilité du sang. (*C. R. Soc. de biologie*, 5 juin 1909).
- DOYON et POLICARD. — Intoxication suraiguë par l'acide arsénieux. Rapports entre les lésions hépatiques et la teneur au fibrine du sang. (*C. R. Soc. de biologie*, 1909, n°7).
- FÜRTH (Otto von). — *Problème der physiologischen und pathologischen chemie.* (1912).
- GILBERT et CHABROL. — Le sang, ses propriétés physiques et chimiques. (*Traité du Sang*, Gilbert et Weinberg, 1913).
- GRENET. — *Pathogénie du purpura.* (Th. de Paris, 1905).
- HAYEM. — *Leçons sur les maladies du sang.* (1900).
- LABBÉ. — L'hémophilie. Pathogénie et traitement. (Rapport au *Congrès de Méd. de Paris*, 1907).
- LAMBLING. — *Précis de Biochimie*, (1919.)
- LENOBLE. — *Caractères seméiologiques du caillot et du sérum.* (Th. de Paris, 1898).
- LENOBLE. — La conception des purpuras d'après leur formule anatomo-sanguine. (*Arch. de méd. exp.*, 1^{er} mai 1903).
- LYON (Gaston). — *Traité de clinique thérapeutique.* (1920).
- MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie.*
- MOUTON. — L'état colloïdal des Constituants du sang. (*Traité du sang*, 1913).
- NOBÉCOURT et TIXIER. — Considérations chimiques et hématalogiques sur quelques cas de purpura. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 22 avril 1910).
- NOLF. — Des modifications de la coagulation du sang chez le chien, après extirpation du foie. (*Arch. intern. de Physiol.*, 1905).

- La coagulation du sang des poissons. (*Arch. intern. de Physiol.*, 1906. IV. p. 216-259, 1909. VII., 379-410).
 - La nature et le traitement de l'hémophilie. (*Le Scapel*, août 1908).
 - Contribution à l'étude de la coagulation du sang. (*Arch. intern. de Physiol.*, 1908. VI. p. 1-72). 3^e mém.
 - *Idem.*, 1908. VII. p. 125-191. 4^e mémoire.
 - La coagulation du sang. (*Rev. génér. des Sc. pures et appliquées*, 15 juillet 1909).
 - Le sang des invertébrés contient-il de la thrombine ou les constituants de la thrombine? (*Arch. intern. de Physiol.*, 1909. VII. p. 280-301).
 - La coagulation du sang. (*Traité du sang*, Gilbert et Weinberg, 1913).
- NOLF et HERRY. — De l'hémophilie. Pathogénie et traitement.
1^{er} Mémoire. *Revue de Médecine*, 1909, p. 841.
2^e — — — — — 1919, p. 19
3^e — — — — — 1910, p. 106
- NONNENBRUCH et SZYSKA. — Beschleunigung der Blutgerinnung durch Milzdiathermie. (*Aus der Medizinischen Klinik Würzburg*) — *Münchener méd. Wochenschrift*, 10 sept. 1920.
- ODIN et ZIMMERN. — *Radiothérapie, Röntgentherapie et Radiumthérapie*, 1913.
- RIEUX. — Précis d'hématologie. (1911).
- SAHLI. — Ueber das Wesen der Hämophilie *Zeitsf. Klin. méd.* 1905. LVI. 1-53.
- STÉPHAN. — Zur Frage der Blutgerinnung (Kritische Bemerkungen zur Arbeit von Szenes « Drüsenbestrahlung und Blutgerinnung in der *Vschr.* n°27, 1920). *Münch. méd. Wochenschrift*, 20 août 1920).

SZENES. -- Erüsenbestralung und Blutegerinnung. (Aus der Chimy. Klin von Wien). Münch. méd. Wochenschrift, 2 juillet 1920.

WEILL (P.-E.) -- Etat du sang dans un cas d'hémophilie. (C. R. de l'Académie des Sciences, 16 octobre 1905).

— — L'hémophilie. Pathogénie et sérothérapie. (*Presse Méd.*, 18 octobre 1905).

WICKHAM et DEGRAIS. -- *Radiumthérapie*. (1912).

WOOLDRIDGE. -- *Chimie du sang*, (1884).

WRIGHT. -- Des moyens d'augmenter la coagulabilité du sang (*British, Méd. Journal*, 1891).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	6
CHAPITRE PREMIER : Bases physiologiques du problème thérapeutique de l'hémophilie	9
CHAPITRE II : Thérapeutique de l'hémophilie par les in- jections sous-cutanées de peptone. — Documents personnels	15
CHAPITRE III : Traitement des hémorragies en général par les injections sous-cutanées de peptone.....	25
CHAPITRE IV : Un cas de purpura chronique avec syn- drome hématique traité par la méthode des injec- tions de peptone, puis par la Röntgenthérapie	29
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39
